

Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
(Leiter: Professor Dr. med.-W. Schwarz)

Das elektronenmikroskopische Bild der normalen
Rattendecidua vom Tag 6 bis 11 der Schwangerschaft.

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Zahnarzt Wolfgang Möller
aus Fulda/Hessen

1972

Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin
(Leiter: Professor Dr. med. W. Schwarz)

Das elektronenmikroskopische Bild der normalen
Rattendecidua vom Tag 6 bis 11 der Schwangerschaft.

Dissertation
zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Wolfgang Möller
aus Fulda/Hessen



Referent: Prof. Dr.med. H.-J. Merker

Korreferent: Prof. Dr.med.dent. H. Lenz

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund-
und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28. November 1972



I. Einleitung	1
II. Material und Methoden	2
III. Befunde	3
IV. Diskussion	10
V. Zusammenfassung	25
VI. Literaturverzeichnis	
VII. Anhang	

Meiner Mutter gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Seite

I. Einleitung	1
II. Material und Methoden	7
III. Befunde	9
IV. Diskussion	18
V. Zusammenfassung	26
VI. Literaturverzeichnis	
VII. Bildmaterial	

Einleitung

Die Decidua stellt ein mütterliches Gewebe dar, dessen Umwandlung von der Einbettungsstelle des Keimes aus stimuliert wird und das in den frühen Phasen der Entwicklung die Keimanlage vollständig umhüllt. Die Umwandlung zu Deciduazellen, die sog. deciduale Reaktion, geht von den ortsständigen Bindegewebszellen aus und besteht sowohl in einer Hyperplasie als auch in einer Hypertrophie mit starken Differenzierungsvorgängen (AMOROSO, 1952; SHELESNYAK and TIC, 1963; De FEO, 1967; LANGMAN, 1970; LOBEL et al., 1965; MERKER und VILLEGAS, 1970; VILLEGAS und MERKER, 1971; STARCK, 1965). Während dieser Vorgänge entwickelt sich aus einem bindegewebigen Zellverband mit typischen kollagenen bzw. reticulinhaltigen Intercellularräumen ein dicht gepackter epithelähnlicher Zellkomplex. Die Ausprägung der „decidualen Reaktion“ ist bei den verschiedenen Tierspecies außerordentlich unterschiedlich (De FEO, 1967). Die als Laboratoriumstier für teratogene Untersuchungen häufig gebrauchten Rodentia (Ratte u. Maus) zeigen eine mächtige Entwicklung des decidualen Gewebes (MERKER und VILLEGAS, 1970). Übereinstimmend

bei allen Tierarten ist aber ihr absolutes und relatives Kleinerwerden in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Die Funktion dieses Organes muß deshalb in seiner Blütezeit gesucht und auch dahin verlegt werden: Von der Implantation des Keimes bis zur vollen Ausbildung der Placentafunktion.

Bei Durchsicht der Literatur stellt sich heraus, daß, verglichen mit der Placentaliteratur, die Decidua etwas vernachlässigt wurde. Bis heute bestehen deshalb über die Funktion der Decidua noch längst nicht gesicherte oder sogar noch umstrittene Vorstellungen. Bisher sind über die Funktion der Decidua folgende Vorstellungen geäußert worden (KIRBY, 1965; WILSON et al., 1963; FAWCETT, 1950; DEANE et al., 1962; BRENT, 1970; AVERY and HUNT, 1967; De FEO, 1967; MERKER und VILLEGAS, 1970; VILLEGAS und MERKER, 1971):

1. Die Vorbereitung der Einbettung und der Schutz des frühen Keimes.
2. Die Vorbereitung und Ermöglichung der Placentabildung.
3. Die Beteiligung an der Ernährung des Embryos.
4. Die Herstellung und die Aufrechterhaltung der Blutversorgung für den Embryo.
5. Eine Hormonsynthese.

6. Die Errichtung einer Immunbarriere zwischen Mutter und Embryo.
7. Die Verhinderung eines kontinuierlichen und unkontrollierten Wachstums der Placenta.

Ein Teil dieser Funktionen kann elektronenmikroskopisch durch Darstellung bestimmter Strukturen erschlossen oder bewiesen werden. Bisher liegen jedoch erst sehr wenige elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Decidua vor (MERKER und VILLEGAS, 1970; VILLEGAS und MERKER, 1971; LARSEN, 1961; FINN and M^c LAREN, 1967; DAVIES et al., 1961; ORSINI et al., 1970; WYNN, 1965). Die Resultate dieser Publikationen sprechen für eine Beteiligung an der Blutversorgung des Embryos und für eine Regulation dieser Blutversorgung durch den Aufbau sinusartiger Gefäße und besonderer Schlußvorrichtungen zum Embryo hin.

Darüber hinaus wird angenommen, daß der Blutstrom zum Embryo eine Einbahnstraße darstellt, die in diesen frühen Phasen nur zeitweise offen ist. Das Kontaktverhalten der epitheloid umgewandelten Deciduazellen erlaubt durch Ausbildung von zonulae occludentes (tight junctions) eine fast vollständige Abdichtung des Keimes in Richtung Keim → Mutter. Der umgekehrte Weg ist, wie Untersuchungen mit fluoreszierenden oder elektronen-

ichten Substanzen zeigen, dagegen frei durchgängig (CARPENTER and FERM, 1969; HESSELDAL and LARSEN, 1969; LAMBSON, 1966; JOLLIE, 1968; MERKER und VILLEGAS, 1970; BRENT, 1971; BVETTNER, 1972). über die anderen oben angedeuteten Funktionen kann zunächst elektronenmikroskopisch nichts Sicheres gesagt werden. Allerdings müßte die Beteiligung der Deciduazellen an der Ernährung des Embryos über eine Synthese und Sekretion von Substanzen elektronenmikroskopisch dargestellt werden können. In den letzten Jahren sind für alle klassischen Synthese- und Sekretionsvorgänge die morphologischen Substrate erarbeitet worden. Das betrifft auch die Morphologie von Zellen, die Proteine (CARO and PALADE, 1964), Schleim bzw. Polysaccharide (MERKER, 1971; LINDNER, 1969) und Fett (HOFFMANN et al., 1968) synthetisieren und sezernieren. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse sollte es möglich sein, Aussagen über die Existenz, Quantität aber auch die Qualität eines möglichen Sekretionsproduktes der Deciduazellen zu machen.

Die Vorstellung von der Beteiligung der Deciduazellen an der Ernährung des Embryos liegt nahe, wenn man die eigenartigen Versorgungsbedingungen bei der Ratte in den Entwicklungsphasen berücksichtigt, in denen die

Decidua am kräftigsten ausgebildet ist. Zu diesem Zeitpunkt hat der Embryo entweder noch kein eigenes Blutgefäßsystem zur Aufnahme mütterlicher Substanzen aufgebaut oder aber der sog. Dottersackkreislauf beginnt gerade zu funktionieren (ab Tag 10). Von der mütterlichen Seite her existieren ebenfalls keine speziellen Blutgefäßanordnungen. Sowohl mütterliches Blut als auch eine lymphartige Gewebsflüssigkeit - zusammen als Histiotrophe bezeichnet - strömen an die erste kontinuierlich äußere Keimschicht, die REICHERT'sche Membran, an (BUETTNER, 1972; MERKER und VILLEGAS, 1970; VILLEGAS und MERKER, 1971). Substanzen, die von den Deciduazellen synthetisiert und sezerniert würden, könnten dadurch leicht den Keim erreichen. Eine derartige Funktion würde eine Anreicherung der Histiotrophe mit speziellen essentiellen Substanzen vermuten lassen. Die Histiotrophe wäre deshalb nicht als Flüssigkeit zu verstehen, die dem mütterlichen Blut bzw. der Lymphe entspricht, sondern als eine speziell für diese Funktion zusammengesetzte Ernährungslösung. Tatsächlich konnten erste elektronenmikroskopische Bilder von Deciduazellen ein Bild vermitteln, das für Synthese- und Sekretionsvorgänge in diesem Gewebe spricht. Wir untersuchten deshalb erneut die Feinstruktur der Deciduazellen der

Ratte, um zu diesen Problemen Stellung nehmen zu können.

Material und Methoden

Für die vorliegenden Untersuchungen verwendeten wir Ratten eines Wistar-Stammes, die bei verschobenem Tag-Nacht-Rhythmus und in temperatur- und feuchtigkeitsgeregelten Ställen bei Standardfutter (Altromin) gehalten wurden. Die Umkehrung des Tag-Nacht-Rhythmus bedingt ein Häufigkeitsmaximum des Bespringens zwischen 7.30 Uhr und 9.30 Uhr.

Nach Abstrichkontrolle erfolgte die Verpaarung der Tiere. Gegen 8.00 Uhr waren bei dieser Versuchsanordnung 80 % aller Tiere bereits besprungen. Die folgenden 24 Stunden werden als Tag Null, die nächsten als Tag 1 usw. bezeichnet. Weitere zeitliche Unterteilungen werden ausgedrückt durch die Zahl der Stunden, die seit 8.00 Uhr dieses Tages vergangen sind.

In dieser Arbeit wurden die folgenden Stadien berücksichtigt: Tag 6 bis 11 jeweils + 6 und + 12 Stunden. Nach Tötung der Muttertiere und Medianeröffnung der Bauchhöhle lassen sich die Keime leicht mit dem umgebenden Decidugewebe als birnenförmige Strukturen aus der Uteruswand herausstreichen. Danach erfolgte die sofortige Fixierung in toto mit 3 %igem Glutaraldehyd in 0,1 M Phosphatpuffer (pH 7,2) für 3 Stunden. Daran

schloß sich eine Nachfixierung mit 1 %iger OsO_4 -Lösung (0,1 M Phosphatpuffer), Entwässerung in der Acetonreihe und Einbettung in Mikropal (Fa. Ferek, Berlin) an.

Die Dünnschnitte wurden an LKB - Ultratomen hergestellt und mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert. Die Aufnahmen entstanden mit Siemens - Elmiskopen I und I_a bei einer Strahlspannung von 80 kV im Vergrößerungsbereich 2.000 - 40.000.

Darüberhinaus wurden von dem in Mikropal eingebetteten Material etwa 1 μ dicke Schnitte (Semidickschnitte) hergestellt, die mit 50 %iger wässriger Giemsa-Lösung mit Boraxzusatz bei 60 °C für 1 Minute angefärbt wurden. Sie erlauben eine lichtmikroskopische Kontrolle des Gewebes und der elektronenmikroskopischen Befunde.

Befunde

Am Beginn einer Beschreibung der Feinstruktur der fertigen und sich entwickelnden Decidua sollte auf folgendes Problem hingewiesen werden: Die Deciduaentwicklung beginnt praktisch mit dem ersten Kontakt zwischen Blastocyste und Uterusepithel in einem eng umschriebenen Bezirk. Von hier aus pflanzt sich die sog. Deciduareaktion durch das anliegende Bindegewebe nach allen Seiten fort. Am Tag 8 z.B. ist deshalb im Zentrum der Reaktion die Decidua schon längst fertig ausgebildet, während in der Peripherie die weiter zu beschreibenden Umwandlungen noch ständig ablaufen. Zum Verständnis dieser Vorgänge ist also neben einer Kenntnis des Zeitfaktors auch eine Kenntnis der Lokalisation notwendig. Im Folgenden soll deshalb die Entwicklung der Decidua und das endgültige Bild als Vorgang beschrieben werden, ohne jeweils auf Zeit und Ort im einzelnen einzugehen.

Die Entwicklung der Decidua geht von den ortsständigen Zellen des subepithelialen Bindegewebes in der Umgebung der Nidationsstelle aus. Diese Zellen entsprechen ursprünglich typischen Bindegewebszellen, d.h. sie sind

bipolar, drei- oder mehrzipflig und senden mehrere lange, häufig plattenförmige, Fortsätze aus. Ihr Zytoplasma enthält einige Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Reticulums und die übrigen typischen Zellorganellen in geringer Zahl und Größe.

Nach Beginn der Deciduabildung werden die Zellen plumper, die Kern-Plasma-Relation nimmt zugunsten des Zytoplasmas zu, der vorher ovale Kern mit vielen dichten Chromatinplaques rundet sich ab und lockert sich auf. Gleichzeitig nimmt die Zahl und Länge der endoplasmatischen Hohlräume vom rauhen Typ zu. Daneben laufen in großer Zahl Zellteilungen ab. Beide Vorgänge, Vermehrung der Zahl der Zellen und die Vergrößerung der Einzelzellen (Hyperplasie und Hypertrophie), führen zu einer Verkleinerung des intercellularen Raumes und zu einem erhöhten Kontakt zwischen den Zellen. Die Veränderung des Kontaktverhaltens ist, neben der cytologischen Veränderung, für die Decidua besonders charakteristisch. Während in dem normalen lockeren subepithelialen Bindegewebe des Uterus die Bindegewebszellen sich fast nie berühren, nimmt nicht nur die Zahl der Kontakte jetzt zu, sondern auch die Qualität dieser Berührungsstellen verändert sich. Die äußeren Lamellen der Zellmembranen

nähern sich streckenweise soweit, daß nur noch ein Abstand von weniger als $100 \text{ \AA}$ zwischen ihnen liegt, oder sie verschmelzen sogar unter Verlust des intercellularen Raumes. Es sind also „close contacts“ und zonulae occludentes (tight junctions) entstanden.

Gleichzeitig verdichtet sich in diesen Bereichen das anliegende Cytoplasma. Im weiteren Verlauf der Entwicklung nimmt die Zahl und die Ausdehnung dieser speziellen Kontaktstellen immer mehr zu.

Inzwischen sind die Zellen durch Proliferation und Vergrößerung bereits so dicht gepackt, daß ein epithelähnlicher Verband vorliegt. Die Zellen selbst sind charakterisiert durch ein oder zwei große aufgelockerte Kerne, die einen außerordentlich ausgedehnten Nucleus enthalten. Hier lassen sich neben einigen filamentären Strukturen vorwiegend Granula bis zu einer Größe von $200 \text{ \AA}$ nachweisen. Granula und Filamente sind innig vermischt und in bandförmige Areale, die weniger dichte Bezirke zwischen sich passen, konzentriert (Nucleonemata). Die Menge des Zytoplasmas hat noch weiter zugenommen. Es enthält jetzt eine Fülle von Zellorganellen. Die Zahl, Länge, parallele Packung der rauhen endoplasmatischen Hohlräume fällt dabei besonders ins Auge. Die begrenzenden Membranen schließen einen Hohlraum ein, der etwa

eine Breite von 400 - 1000 Å hat. Sie können eine Länge von 10μ erreichen, sind häufig zu mehreren parallel gepackt und umgeben den Kern entweder angedeutet zirkulär, oder sind bei dem langgestreckten Zelltyp mehr in Längsrichtung angeordnet. Daneben kommen Zellen vor, die ebenfalls reichlich endoplasmatisches Reticulum enthalten, das aber relativ unregelmäßig verteilt ist. Außerdem finden sich noch zahlreiche Mitochondrien. Sie sind aber vorwiegend klein ($0,1\mu$) und enthalten nur wenige unregelmäßig verlaufende Cristae und eine geringe Menge Matrix. Ein weiteres morphologisches Merkmal stellen die großen Golgi-Apparate und elektronendichten Granula dar. Der Golgi-Apparat umfaßt in Kernnähe ein großes Areal und besteht aus einem längeren oder mehreren kürzeren Membranstapeln mit einem Hof von Vesikeln und kleinen Granula.

In der Peripherie der Zellen, manchmal in der Nähe des Golgi-Apparates, liegen einzeln oder in größerer Zahl bis zu 1μ große Granula. Sie sind membranbegrenzt und enthalten eine elektronendichte fein-granuläre Masse. Sie sind vorwiegend in den Zellen zu finden, die noch nicht einen 100 %igen epithelialen Kontakt gefunden haben, d.h. in Zellen die an Gefäßen liegen oder zwischen denen noch bindegewebige intrazelluläre Substanzen

(kollagene Strukturen und Glykosaminoglykan Makromoleküle) vorkommen. Zum Zeitpunkt der relativ größten Ausbildung der Decidua (Tag 8 - Tag 10) spielen sich am Kontaktverhalten oder in der interzellulären Substanz noch weitere elektronenmikroskopisch faßbare Veränderungen ab. An den durch große, dichtgepackte Deciduazellen eingemauerten kollagenen Fibrillen beginnen Auflösungserscheinungen deutlich zu werden. Sie quellen und werden dadurch im elektronenmikroskopischen Bild dicker. Dann beginnen sich einzelne feine Filamente von der Fibrillenoberfläche abzulösen, und schließlich bestehen die Fibrillen aus unterschiedlich dicht und geordnet gepackten Bündeln feiner Filamente. Gleichzeitig verdichtet sich die interfibrilläre Grundsubstanz. Im Extremfalle können, wegen des geringen Dichteunterschiedes zwischen Fibrillen bzw. Filamenten und Grundsubstanz, die in der intrazellulären Substanz liegenden Strukturen nur noch sehr schwer dargestellt werden. Auf Übersichtsaufnahmen stellen sich dann die extrazellulären Räume als homogen-dichte Bezirke dar. Insgesamt muß angenommen werden, daß Zahl und Größe der extrazellulären Räume immer mehr abnehmen und schließlich am Tag 10 bis auf geringe Reste verschwunden sind. Der Abbau des bindegewebigen Gerüsts im

Bereich der Decidua ist deshalb zu fordern und morphologisch zu demonstrieren. Durch diese Vorgänge gewinnen aber immer mehr Deciduazellen breitflächigen Kontakt miteinander. Diese Kontaktstellen strukturieren sich nun in typischer Weise. Auf weiten Strecken laufen die Membranen benachbarter Zellen in einem Abstand von $150 - 200 \text{ \AA}$ parallel nebeneinander her. Unterbrochen werden diese typischen Zellkontakte streckenweise durch zonulae occludentes (tight junctions). Sie waren bereits im Anfang der Deciduaentwicklung beschrieben worden, nehmen jetzt aber an Ausdehnung zu. An diesen Stellen verschwindet der schmale interzelluläre Spalt und die äußeren Lamellen der Zellmembranen verschmelzen. Das angrenzende Zytoplasma verdichtet sich. Ganz charakteristisch sind umschriebene Erweiterungen des interzellulären Raumes zwischen den Deciduazellen. In einer Ausdehnung von $0,2 \mu - 1 \mu$ weichen die Zellmembranen benachbarter Zellen auseinander und bilden einen röhrenförmigen Kanal zwischen sich. In diesen Kanal hinein senden sie einige stummelförmige Fortsätze. An den Stellen, an denen sich die Membranen der benachbarten Zellen wieder treffen, entstehen zonulae occludentes. Dieses Bild erinnert sehr an die Gallenkapillaren zwischen Leberzellen, die einen fast

vollständig identischen Aufbau haben.

Das Deciduagewebe ist außerordentlich reich an Kapillaren mit einem großen weiten Lumen. Bei genauerer Betrachtung lassen sich aber Veränderungen darstellen, die während der Deciduentwicklung und Reifung ablaufen und mit der Entstehung dieses Gefäßsystems in Verbindung gebracht werden müssen. Da die Decidua zwischen Tag 6 und Tag 8 eine immense Größenentwicklung durchmacht, müssen in dieser Zeit auch die vorhandenen Kapillaren neu gebildet werden. In Analogie zu Gefäßbildungsvorgängen in anderen Geweben findet man auch hier eine Kapillarwand, die nur aus Endothel besteht. Die Dicke der Kapillarauskleidung wechselt beträchtlich. In den dicken Abschnitten finden sich zahlreiche, dicht gepackte Zellorganellen. Die fertig ausgebildeten Gefäße in der Decidua können bei Perfusionsfixierung eine Weite von 100 μ erreichen. Ihr Endothel hat vorwiegend eine flache Form, enthält keine oder nur wenig Poren und ist durch angedeutete Verzahnungen und zonulae occludentes miteinander verknüpft. Eine Basalmembran fehlt weitgehend. Nur an einigen Strecken kommt eine unscharf begrenzte Anhäufung fein filamentären Materials vor.

Diese weiten sinusartigen Gefäße ohne spezielle Wand-differenzierung sind typisch für den Gesamtbereich der Decidua. Gefäße mit dickerer Wand, selbst kleinere Arteriolen und Venen, konnten wir in diesem Bereich nicht finden. Anders sind die Verhältnisse im Randbereich der Decidua, also zur Muskularis hin. Hier findet man typische Arteriolen mit ein- bis zweischichtiger Anordnung der glatten Muskelzellen. Verglichen mit dem weiten Gefäßsystem in der Decidua ist jedoch der Zustrom auf Arteriolen begrenzt, deren Durchmesser zusammenge-nommen aber längst nicht dem Durchmesser der intradeci-dualen Gefäßen entspricht.

Eine Sonderstellung nehmen die Gefäße in der Nähe der Keimanlage ein. Hier findet man blutgefüllte Hohlräume, die allein durch Deciduszellen begrenzt werden. Eine Endothelauskleidung fehlt. Bei eingehender Suche gelingt es Verbindungen zwischen den typischen Deciduagefäßen und diesen blutgefüllten Hohlräumen darzustellen. Es muß also angenommen werden, daß sich die Deciduagefäße frei in interdeciduale Hohlräume ergießen. Auf diesem Wege erreicht das mütterliche Blut dann den periembryo-nalen Sinus und damit die REICHERT'sche Membran.

Bei der Besprechung der Gefäßmorphologie muß noch der sog. subendotheliale Spalt besprochen werden. Durch das

Fehlen einer dickeren Wand müßte theoretisch das Endothel den Deciduazellen direkt anliegen. Das ist jedoch fast niemals der Fall. Zwischen Endothel und Deciduazelle findet sich immer ein Spalt von wechselnder Breite, ($500 \text{ \AA} - 1\mu$), in den stummelförmige Fortsätze der Deciduazellen ragen können. Er erinnert damit etwas an den Disse'schen Raum der Leber oder an den subendothelialen Spalt in steroidhormon-produzierenden Zellen. Es müßte sich um ein relativ abgeschlossenes Kompartiment handeln, da dieser Raum, sowohl zum interzellulären Spalt zwischen den Deciduazellen als auch zum Lumen der Blutgefäße hin, durch zonulae occludentes abgeschlossen wird.

Diskussion

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung der Decidua fällt neben der bereits lichtmikroskopisch faßbaren mächtigen Gesamtentwicklung der Decidua bei Ratte und Maus auch noch der hohe Grad der cytologischen Differenzierung auf. Auf dem Höhepunkt der Entwicklung der Decidua, bei der Ratte zwischen Tag 8 und Tag 10, zeigt das Gewebe die Charakteristika von stark stoffwechselaktiven Zellen. Die elektronenmikroskopische Forschung der letzten Jahre konnte durch vergleichende biochemische und morphologische Untersuchungen das strukturelle Substrat fast aller Zelleistungen erarbeiten (BARGMANN, 1969; BUCHER, 1967; LEONHARDT, 1971; MERKER, 1972). Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, aus nachgewiesenen Strukturen auf noch unbekannte Funktion zu schliessen. Das auffälligste Kennzeichen der Deciduazellen ist, neben der häufigen Doppelkernigkeit, die großen Kerne mit riesigen Nucleoli und die starke Entwicklung des rauhen endoplasmatischen Reticulums. Diese Strukturen müssen mit der Proteinsynthese in Zusammenhang gebracht werden. In den Nucleoli geht die Synthese der ribosomalen RNS-Stufen vor sich. Von hier strömen sie dann ins Cytoplasma ab, wo sie zu Ribosomen gekoppelt werden.

Die bisherigen Erfahrungen sprechen dafür, daß die Nucleolusgröße abhängig ist von der Höhe der ribosomalen RNS-Syntheserate. Darüberhinaus findet sich in aktiven Nucleoli eine innige Vermischung zwischen den chromosomalen DNS-Strukturen und der RNS. Im übrigen Caryoplasma werden dann mit großer Wahrscheinlichkeit die übrigen RNS-Arten synthetisiert. Ein Zeichen dafür ist die starke Entknäuelung, d.h. im elektronenmikroskopischen Bild der lockere Zustand der Kernstrukturen (GAYER and PUZA, 1969; De MAN and NOORDUYN, 1967; MAGROT et al., 1964; MECHELKE, 1963; YASUZUMI and SUGIHARA, 1965; YASUZUMI et al., 1967; ZACHAU, 1963). Im Cytoplasma können die an der Proteinsynthese beteiligten Ribosomen in zwei Formen vorkommen: Einmal als freie Ribosomen und dann als membrangebundene Ribosomen. Durch Vergleich vieler Zellarten kann mit wenigen Ausnahmen gesagt werden, daß die freien Ribosomen die Proteine synthetisieren, die in der Zelle verbleiben, dieses sind z.B. Strukturproteine und Enzymproteine. Die membrangebundenen Ribosomen synthetisieren Proteine, die über die Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums und über den Golgi-Apparat nach außen geschleust werden (BIRBECK and MERCER, 1961; MERKER, 1964).

Eine Zelle, die sich durch eine hohe Synthese- und

Sekretionsrate der Proteine auszeichnet, ist dagegen charakterisiert durch ein stark entwickeltes rauhes endoplasmatisches Retikulum, einen großen Golgi-Apparat und durch das Vorkommen von Sekretgranula (CARO and PALADE, 1964). Gemessen an diesen Kriterien müssen die voll differenzierten Deciduazellen als aktiv Protein-sezernierende Zellen bezeichnet werden. Die Doppelkernigkeit, der große Kern mit großem Nucleolus, Menge und Anordnung des rauhen endoplasmatischen Retikulums sowie der subendotheliale Spalt lassen eine Ähnlichkeit zum feinstrukturellen Bild der Leber entstehen. Unter diesem Aspekt erhebt sich natürlich die Frage, welcher Art die sezernierenden Proteine sind und welche Funktionen speziell sie im Rahmen des Schwangerschaftsgeschehens und der Keimentwicklung haben. In der Zeit der höchsten Entwicklung der Decidua liegt der Gedanke nahe, daß das Sekretionsprodukt im Rahmen der histiotrophen Ernährung des Embryos eine Rolle spielt. Während dieser Phase läßt sich ungefähr folgende Ernährungssituation des Embryos rekonstruieren: Das Blut der Mutter strömt in das Gefäßsystem der Decidua ein und erreicht schließlich die Endabschnitte in der Nähe der Keimanlage, die nicht mehr durch Endothelien ausgekleidet sind (MERKER und VILLEGAS, 1970). Untersuchungen mit elektro-

nendichten Substanzen und Farbstoffen zeigen, daß der Zugang zum Embryo, via Interzellularräume der Deciduazellen, nur temporär offen ist (BUETTNER, 1972; MERKER und VILLEGAS, 1970). Die übrige Zeit sind die bluthaltigen Räume durch die Adhäsion dieser Zellen abgedichtet. Das Blut, das die Keimenlage erreicht, strömt frei an die REICHERT'sche Membran heran und füllt den sog. periembryonalen Sinus aus. Das Blutplasma ist zweifellos in der Lage, durch die REICHERT'sche Membran, die ein großporiges basalmembranähnliches Gitter darstellt, relativ ungehindert das viscerele Dottersackendothel zu erreichen. Diese Nährflüssigkeit wird aber durch zwei Mechanismen zusätzlich angereichert:

1. Die im periembryonalen Sinus vorhandenen Blutzellen werden, durch in diesem Bereich lokalisierte Trophoblastenzellen, phagocytiert und abgebaut. Die Bruchstücke dienen ebenfalls der Ernährung (MERKER und VILLEGAS, 1970).
2. Die Deciduazellen sezernieren Proteine, die ebenfalls den Embryo erreichen (siehe diese Arbeit).

Auf die Wichtigkeit gerade dieser Proteine hinzuweisen scheint besonders notwendig, da hypothetisch anzunehmen ist, daß sie nicht nur quantitativ die sog. Histiotrophe verändern, sondern möglicherweise auch eine qualitative

Bedeutung haben und damit eine spezielle Wirkung ausüben. Unabhängig von dieser speziellen Frage kann aber jetzt schon gefordert werden, daß die Decidua sich an der Ernährung des Embryos beteiligt. Wenn diese Annahme aber richtig ist, müßten Störungen dieser Funktion auch zu Störungen bzw. Schädigungen der embryonalen Entwicklung führen. Erste Anhaltspunkte in dieser Richtung konnten schon erarbeitet werden. So erreichen wahrscheinlich, wie vorläufige Untersuchungen zeigen, Methotrexat und Actinomycin am Tag 12 nicht mehr den Embryo. Ihre embryotoxische Wirkung kann wenigstens zum Teil auf eine Schädigung der Decidua zurückgeführt werden (KÖHLER et al., 1972; RÖTZ and KÖHLER, 1972; STEPHAN, 1972).

Die sich cytologisch klar ablesende Funktion einer Synthese und Sekretion von Eiweißen in den Deciduszellen zwingt natürlich zu den eben geschilderten Überlegungen über die Ernährung des Embryos während der histiotrophen Phase. Daneben muß aber noch eine andere Funktion erwähnt werden, die bei der elektronenmikroskopischen Betrachtung des interzellulären Raumes deutlich wird. Während sich die Decidua entwickelt, d.h. von einem bindegewebigen zu einem epithelähnlichen Gewebsverband wird, werden die lokal vorhandenen extrazellulären Strukturen des Bindegewebes zusammengedrückt und aufgelöst. Der Grund für

dieses Geschehen liegt auf der Hand. Das alte Bindegewebsgerüst ist nicht in der Lage, sich den raumgreifenden Prozessen während der Keimentwicklung anzupassen. Es würde darüberhinaus auch dem Vordringen der Placenta einen Widerstand entgegensetzen. Es ist deshalb notwendig, daß dieses relativ starre Bindegewebsgerüst umgebaut wird. Bei seinem Abbau, eine Voraussetzung für die spätere Reorganisation, spielt nach unseren Bildern die Deciduazelle ebenfalls eine wichtige Rolle. Der Vorgang der Auflösung der bindegewebigen interzellulären Substanz kann etwa folgendermaßen beschrieben werden: Durch Hyperplasie und Hypertrophie der Deciduazellen werden die extrazellulären Räume zusammengedrängt und von Deciduazellen nicht nur allseitig umschlossen, sondern auch durch die sich bald ausbildenden Zellkontakte (zonulae occludentes) kontinuierlich umgeben. In diese so geschaffenen isolierten Kammern sezerniert jetzt die Deciduazelle Enzyme, die in der Lage sind, die interzelluläre Bindegewebssubstanz aufzulösen. Im elektronenmikroskopischen Bild finden sich überall dort elektronendichte typische Sekretgranula dicht unter der Zellmembran, wo im extrazellulären Raum noch Bindegewebe vorhanden ist. Die elektronenmikroskopisch am besten faßbaren Strukturen dieses Raumes, die kollagenen Fibrillen, zeigen alle

Formen einer Auflösung: Schwellung und Auflösung in feinfilamentäres Material. Dazu kommt noch eine Verdichtung des interfibrillären Raumes. Diese Verdichtung könnte auf der Beimischung an Enzymen beruhen, die bereits im intrazellulären Granulum sehr elektronendicht sind und auf dem vermehrten Vorkommen der gelösten kollagenen Vorstufen unterschiedlicher Aggregationsgrade. Da die schließlich homogen elektronendicht werdenden extrazellulären Räume im Bereich der Decidua immer kleiner werden, muß angenommen werden, daß die Zellen die freiwerdenden Substanzen aufnehmen. Offenbar geht aber der Abbau bis zu so kleinen Stufen vor sich, daß eine phagocytotische und pinocytotische Stoffaufnahme nicht notwendig ist.

In der Einleitung wurden die bisher vermuteten Funktionen der Decidua summiert. Eine Beteiligung an der Regulation und Organisation des Blutzufusses zum Embryo, und damit zusammenhängend eine Funktion als Immunbarriere, konnte bereits in früheren Untersuchungen vermutet werden. Bei genauerer Überprüfung der Feinstruktur der Decidua lassen sich noch zwei weitere Funktionen morphologisch deutlich ablesen:

1. Die Synthese und Sekretion von Protein für die Ernährung des Keimes während der Phase der histio-

trophen Nutrition und

2. die Auflösung des lokalen Bindegewebsgerüsts und damit die Ermöglichung des Placenta- und Keimwachstums in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft.

Zusammenfassung

Es wurden elektronenmikroskopische Untersuchungen an Deciduen von Ratten eines Wistarstammes durchgeführt. Die Befunde zeigten eine Hypertrophie und Hyperplasie der ortsständigen Bindegewebszellen. Im Gegensatz zu den Bindegewebszellen des normalen Uterus zeigt sich dabei eine Zunahme der Kontakte zwischen den Zellen. Die Deciduazellen sind gekennzeichnet durch einen oder zwei aufgelockerte Kerne mit großen Nucleoli. Weitere morphologische Merkmale stellen die große Zahl und Ausdehnung des rauhen endoplasmatischen Retikulums, große Golgi-Apparate und elektronendichte Granula dar. Während der Entwicklung der Decidua laufen Auflösungserscheinungen an den eingemauerten kollagenen Fibrillen bei gleichzeitiger Verdichtung der interfibrillären Grundsubstanz ab. Weiter wurde die Entwicklung und Morphologie der Gefäße in der Decidua studiert.

Auf Grund der elektronenmikroskopischen Untersuchungen kann gefolgert werden, daß sich die Decidua neben anderen Funktionen an der Ernährung des Embryos beteiligt. Eine Schädigung der Deciduazellen muß somit zu einer Keimschädigung führen.

Literaturverzeichnis

- AMOROSO, E.C. In: MARSHALL'S physiology of reproduction (ed. A.S. PARKES). Longmans, London, 1952, "placentation" Kapitel 15, 267
- AVERY, G.B.
HUNT, C.V. The fetal membranes as a barrier to transplantation immunity. Transplantation 5, 444-457, (1967)
- BARGMANN, W. Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1964, XV, 856 S.
- BECKER, V. Die Placenta bei der Geburt. Fortschr. Med., 87-98, (1969)
- BIRBECK, M.C.S.
MERCER, E.H. Cytology of cells which synthesize protein. Nature 189, 558, (1961)
- BRENT, R.L. In: Advances of biosynthesis intrinsic and extrinsic factors in early mammalian development. Pergamon-Oxford/Vieweg Verlag Braunschweig, 421-456, (1970)
- BUCHER, O. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen mit Berücksichtigung der Histophysiologie und der mikroskopischen Diagnostik. Bern und Stuttgart: Medizinischer Verlag Hans Huber (1967)
- CARO, L.G.
PALADE, G.E. Proteinsynthesis, storage and discharge in the pancreatic exocrine cell. An autoradiographic study. J. Cell Biol. 20, 473-495, (1964)
- CARPENTER, S.J.
FERM, V.H. Uptake and Storage of Thorotrast by the Rodent Yolk Sac Placenta: An Electron Microscopic Study. Americ. J. of Anat. 125, 429-434, (1969)
- DAVIES, I.
DEMPSEY, E.W.
AMOROSO, E.G. The subplacenta of the guinea pig: An electron microscopic study. J. Anat. 95, 311-322, (1961)

- DEANE, H.W.
RUBIN, B.L.
DRIKS, B.C.
LOBEL, B.L.
LEIPSNER, G.
- Trophoblastic giant cells in the
placentas of rats and mice and their
probable role in steroidhormone
production.
Endocrinology 70, 407-419, (1962)
- FAWCETT, D.W.
- The development of mouse ova under
the capsule of kidney.
Anat. Rec. 108, 71-91, (1950)
- DE FEO, V.J.
- In: Cellular Biology of the Uterus
(ed. by R.M. WYNN).
North-Holland Publishing Company,
Amsterdam 1967,
191-290 (Decidualization).
- FINN, G.
Mc.LAREN, A.
- A study of early stages of
implantation in mice.
J. Reprod.Fertil. 13. 259-267,
(1967)
- GAYER, J.
PUZA, V.
- A Model of Nucleolar Structure and
Behavior.
Experientia 25, 732-733, (1969)
- HESELDAHL, H.
LARSEN, J.F.
- Ultrastructure of Human Yolk Sac:
Endoderm, Mesenchyme, Tubules and
Mesothelium.
Americ. J. of Anat. 126, 315-335,
(1969)
- HOFMANN, M.
MERKER, H.J.
SCHWARZ, W.
- Fett als Sekret. Untersuchungen an
der Bürzeldrüse der Ente.
Anos Bosch's Zt. f. Zellforsch. 52,
248-255, (1960)
- JOLLIE, W.P.
- Changes in the fine structure of
the parietal yolk sac.
Am. J. Anat. 122, 513-532, (1968)
- KIRBY, D.R.S.
- The role of the uterus in the early
stages of mouse development.
In: preimplantation stages of
pregnancy.
Ciba foundation Symposium
(ed. G. WOLSTENHOLME and M.O'CONNOR)
325-339, (1965)
- KÖHLER, E.
MERKER, H.J.
- Studies on the teratogenic phase
specificity of Actinomycin-D in the
rat.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.
Im Druck.

- LAMBSON, R.O. An electron microscopic
visualization of transport across
rat visceral yolk sac.
Am. J. Anat. 118, 21-51, (1966)
- LANGMANN, J. Medizinische Embryologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
(1970)
- LARSEN, F.J. Electron microscopy of the
implantation site in the rabbit.
Am. J. Anat. 109, 319-334, (1916)
- LEONHARDT, H. Histologie und Cytologie des
Menschen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
(1971)
- LINDNER, J. Zur Physiologie und Pathologie der
Schleimbildung des Darms.
Ver. Dtsch. Ges. Pathol. 53,
111-153, (1969)
- LLOYD, J.B.
BECK, F. The mechanism of teratogenic action
of trypan blue.
In: Teratologie (ed. by A.Bertelli
and L.Donati)
Excerpta medica foundation
Amsterdam, 145-151, (1969)
- LOBEL, B.L.
TIC, L.
SHELESNYAK, M.C. Studies on the mechanism of
nidation.
XVII Histochemical analysis of
decidualization in the rat.
Acta Endocrin. 50, 452-536, (1965)
- MAGROT, T.
FAKAN, F.
BEDNAR, O. Beobachtungen der Extrusion der
Nukleolarsubstanz.
Naturwissenschaften 51, 465, (1964)
- DE MAN, J.C.H.
NOORDUYN, N.J.A. Light and electron microscopic
radioautography of hepatic cell
nucleoli in mice treated with
actinomycin-D.
J. Cell Biol. 33, 489-496, (1967)
- MECHELKE, F. Funktionelle und morphologische
Organisation der Zelle.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg (1963)
- MERKER, H.J. Einführung in die Elektronenmikros-
kopie.
Thieme Verlag, Stuttgart, (1972).
im Druck.

- MERKER, H.J. Die Veränderungen der Rattenvagina im Zyklus und unter experimentellen Bedingungen.
Habilitationsschrift Merker 1964
- MERKER, H.J.
VILLEGAS, H. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Problem des Stoffaustausches zwischen Mutter und Keim bei Rattenembryonen des Tages 7-10.
Z. Anat. Entwickl. Gesch. 131, 325-346, (1970)
- ORSINI, M.W.
WYNN, R.M.
HARRIS, J.A.
BULMASH, J.M. Comparative ultrastructure of the decidua in pregnancy and pseudo-pregnancy.
Americ. J. of Obstetrics and Gynecol. 106, 14-31, (1970)
- PIGLOSIEWICZ, H.
RÖTZ, H.
KÖHLER, E. Einfluß von Methotrexat auf die Frühentwicklung der Ratte.
Teratology im Druck als Abstract. (1972)
- SHELESNYAK, M.C.
TIC, L. Studies on the mechanism of decidualization.
Acta endocrinol. 42, 465-472, (1963)
- STARCK, D. Embryologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965
- STEFAN, G. Die Wirkung von D-Actinomycin auf die Feinstruktur der Decidua bei Ratten.
Dissertation an der F.U.-Berlin, 1971, in Vorbereitung.
- VILLEGAS, H.
MERKER, H.J. Electron microscopic picture of the cell surface and cell contact in decidua cells of pregnant rats (days 7-10).
Zur Veröffentlichung im Symposium des SFB 29, (1971)
Im Druck.
- WILSON, J.G.
SHEPARD, T.H.
GENNARD, J.F. Studies on the site of teratogenic action of C - labeled Trypan blue.
Anat. Rec. 145, 300 (A), 1963
- WYNN, R.M. Electron microscopy of the developing decidua.
Fertil. Steril. 16, 16-26, (1965)

YASUZUMI, G.
SUGIHARA, R.

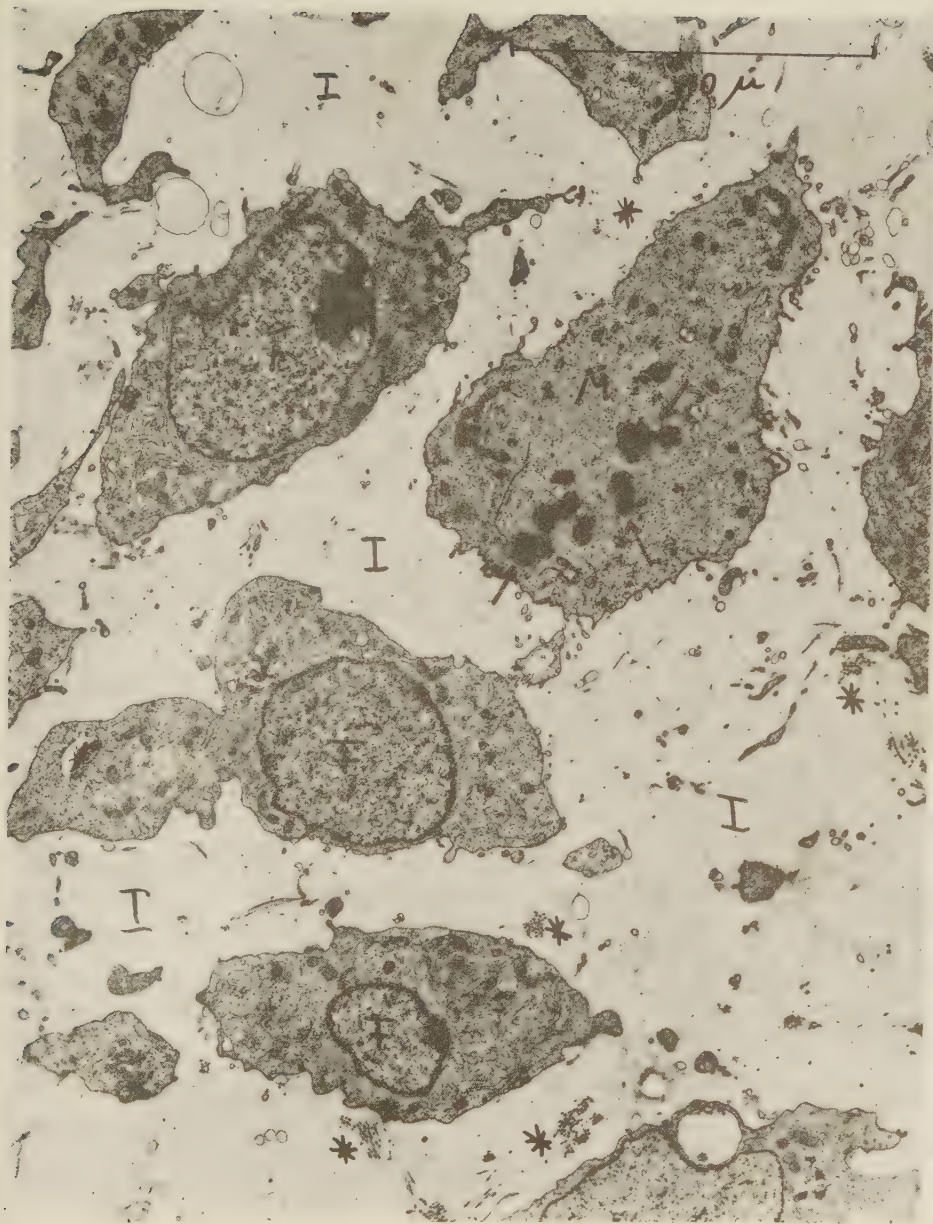
The fine structure of nuclei as
revealed by electron microscopy. The
fine structure of Ehrlich ascites
tumor cell nuclei in preprophase.
Exp. Cell Res. 37, 207-229, (1965)

ZACHAN, H.G.

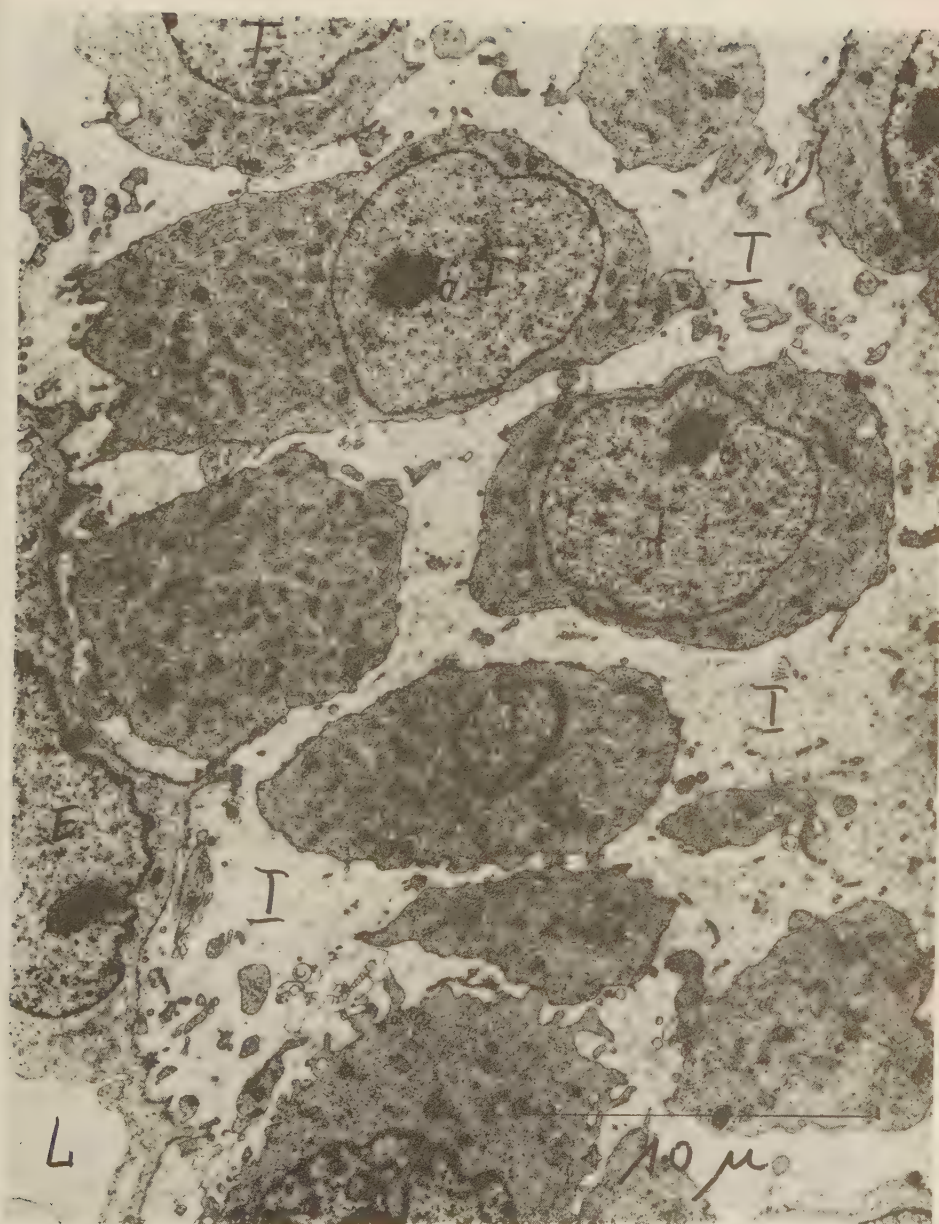
Aspekte der Nukleinsäure-Biochemie.
In: Funktionelle und morphologische
Organisation der Zelle.
Springer Verlag, 40-55, (1963)

A B B I L D U N G E N

Nr. 1 Sich entwickelnde Rattendecidua mit plumpen
Fibroblasten ähnlichen Zellen (F) in weiten
interstitiellen Räumen (I). Eine Zelle in
Mitose (M) mit angeschliffenen Chromosomen (→).
* = kleine Bündel kollagener Fibrillen.
Vergrößerung 1 : 7000



Nr. 2 Sich entwickelnde Rattendecidua mit Fibro-
blasten ähnlichen Zellen (F).
Die zahlreichen Zellorganellen (rauhes endo-
plasmatisches Retikulum und Mitochondrien)
enthaltenden Kerne mit großen Nucleoli (No).
I = Interstitielle Räume



Nr. 3 Bindegewebe im Randbereich der sich entwickelnden Decidua mit plumpen Zellen, die reichlich Zellorganellen, z.B. ER, und große Kerne (N) mit ausgeprägten Nucleoli (No) enthalten. Im Interstitium (I) kleine Bündel kollagener Fibrillen (o). Im oberen Bildbereich eine typische Decidua-Kapillare (K) mit weitem Lumen und wenig abgefachten Endothelzellen (E).

Vergrößerung 1 : 7000



Nr. 4 Erste dichte, epithelähnliche Kontakte ($\downarrow$) zwischen zwei bereits doppelkernigen (N_1, N_2) Deciduazellen mit teilweise erweiterten Hohlräumen des rauhen endoplasmatischen Retikulums ($ER = \times$).

I = Interstitium mit einigen Bündeln kollagener Fibrillen.

Vergrößerung 1 : 7000

10 μ



I

I



I

I

I

Nr. 5 Decidua während der Entwicklung. Zellen bereits doppelkernig (N_1, N_2) plump und Organell-reich sowie stellenweise in engem epithelähnlichen Kontakt ($\downarrow$). Viele zarte, teilweise verästelte Fortsätze, die den Interzellularraum (I) überbrücken und unterteilen.

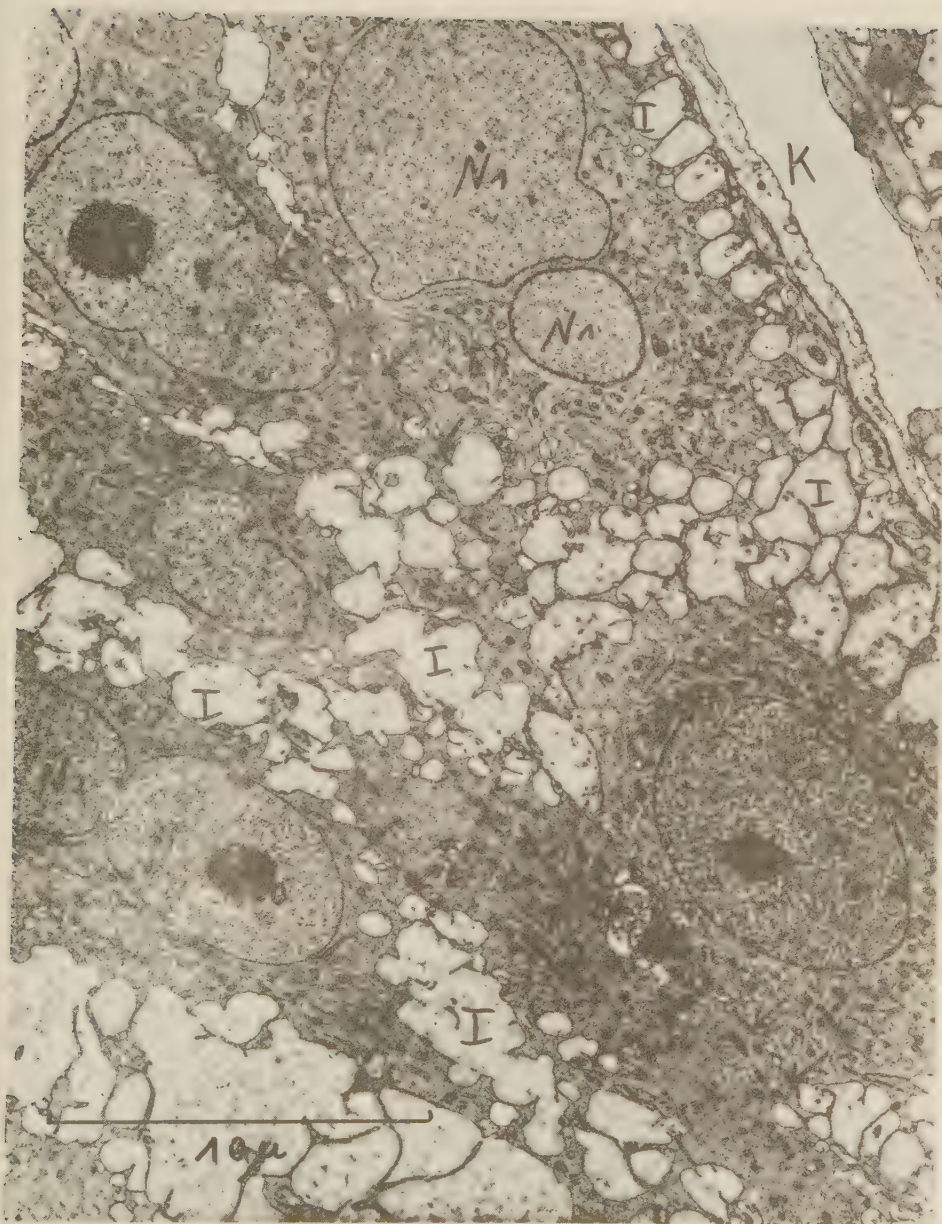
ER = rauhes endoplasmatisches Retikulum

No = Nucleolus

K = Kapillare

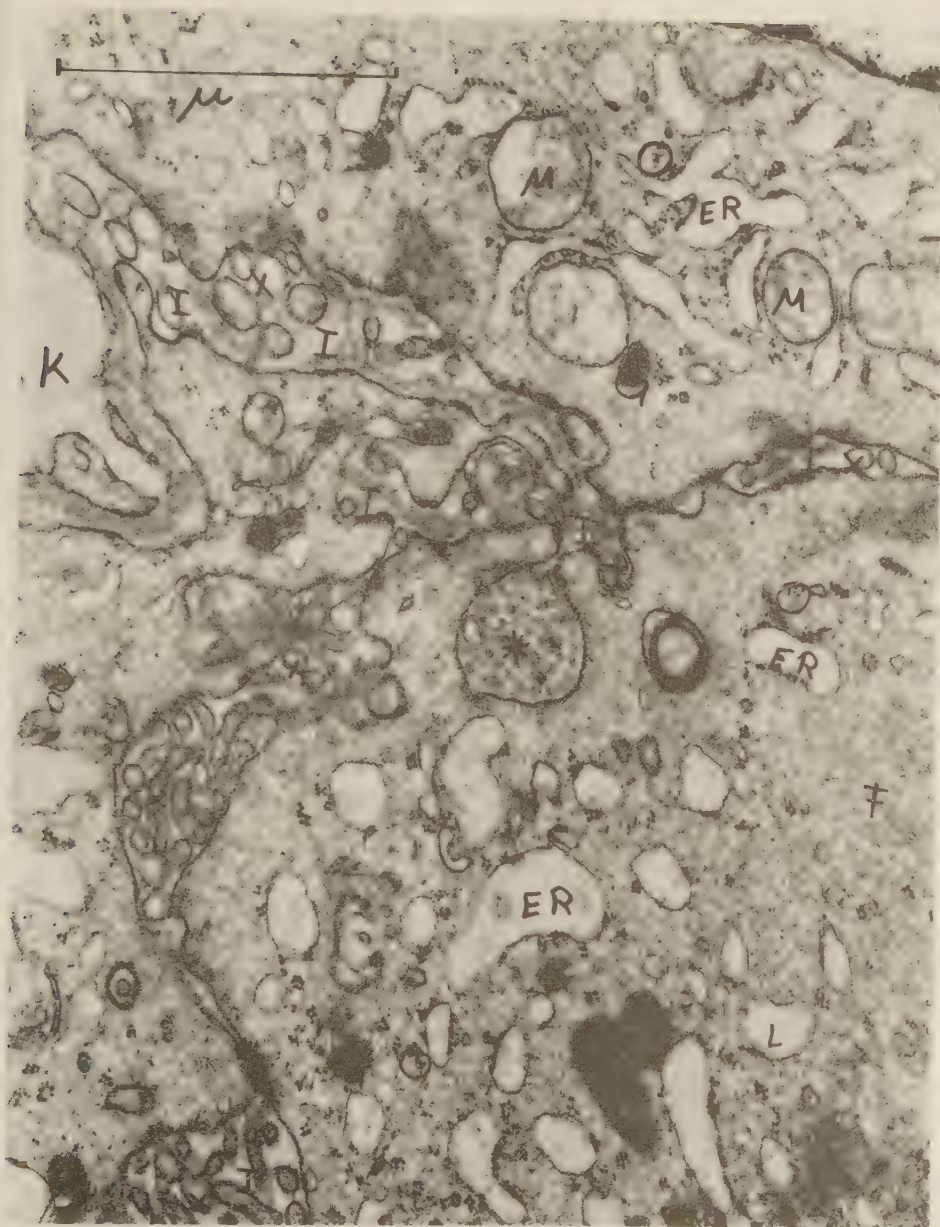
E = Endothel

Vergrößerung 1 : 7000



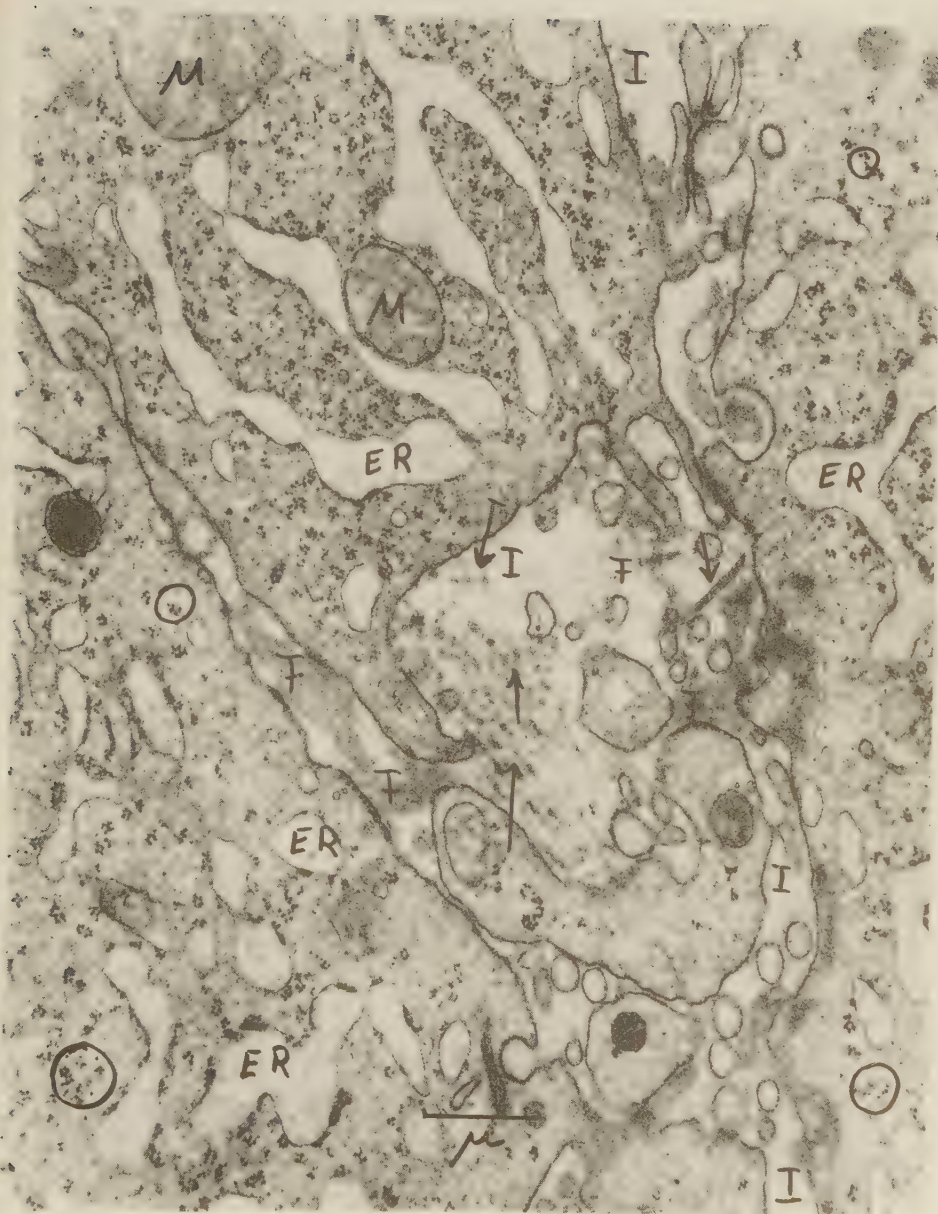
Nr. 6 Interzellulerräume zwischen Deciduazellen (I)
in der unmittelbaren Umgebung einer Kapillare (K)
mit vielen Zellfortsätzen (x) und einem Bündel
kollagener Fibrillen (*). In den Deciduazellen
Hohlräume des glatten und rauhen endoplasmatischen
Retikulums (ER), freie Ribosomen (o),
elektronendichte Granula (G), feine Filamente (F)
und Mitochondrien (M).

Vergrößerung 1 : 63 000



Hr. 7 Interzellularräume (I) zwischen Deciduezellen mit kollagenen Fibrillen (↓), die sich aufzulösen scheinen (↓) in ein feinfilamentäres Material (F). Im Cytoplasma Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums (ER), freie Ribosomen (o), elektronendichte Granula (G) und Mitochondrien (M).

Vergrößerung 1 : 21 000



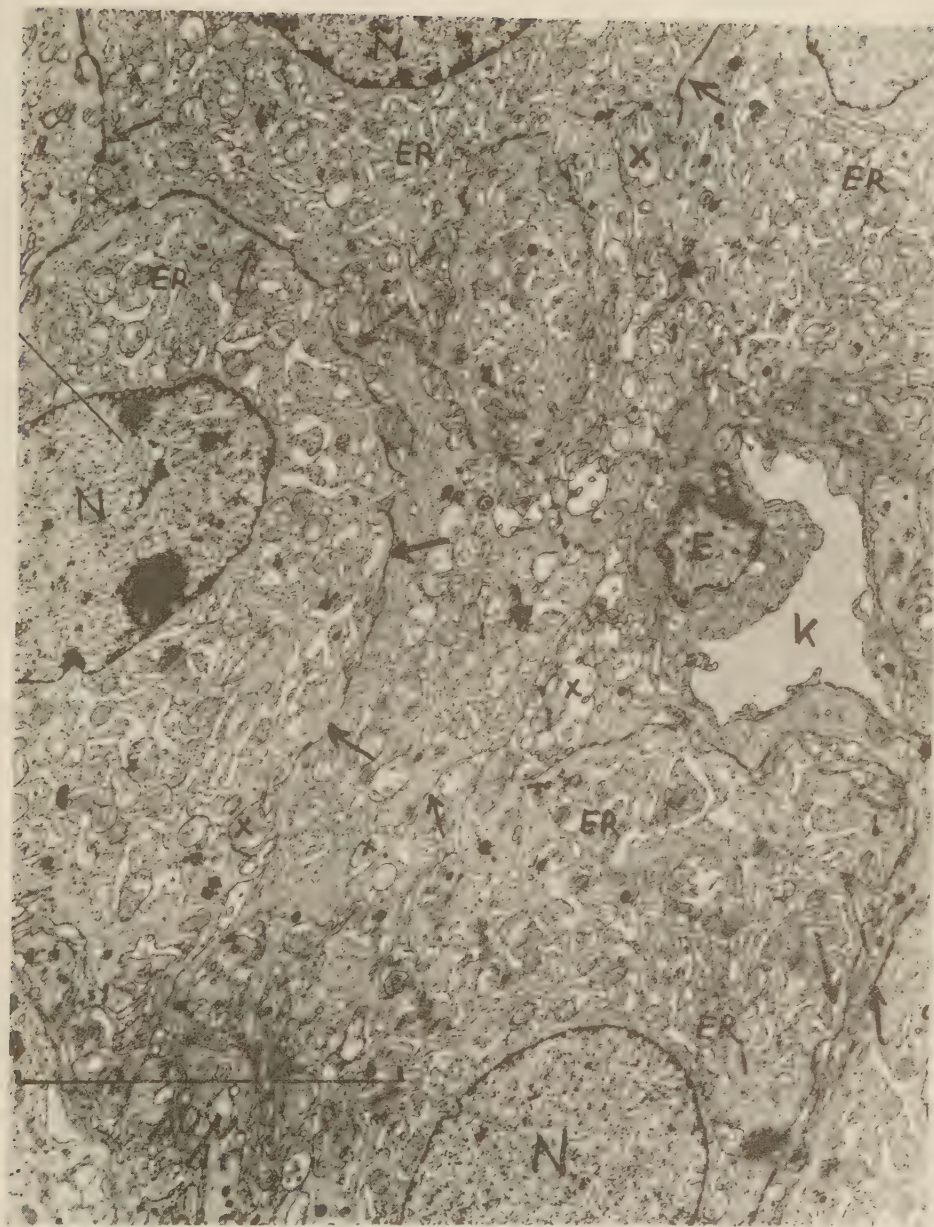
Nr. 8 Voll ausgeprägtes Bild einer Decidua mit dichtgepackten Deciduazellen, die eine deutliche Adhäsionsfähigkeit erkennen lassen (↓) mit einzelnen zwischengeschalteten Erweiterungen des Interzellularraumes (x). Im Cytoplasma reichlich Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums (ER) und andere Zellorganellen.

E = Endothelzelle

K = Kapillare

N = große Nuclei mit großen Nucleoli (No)

Vergrößerung 1 : 7000

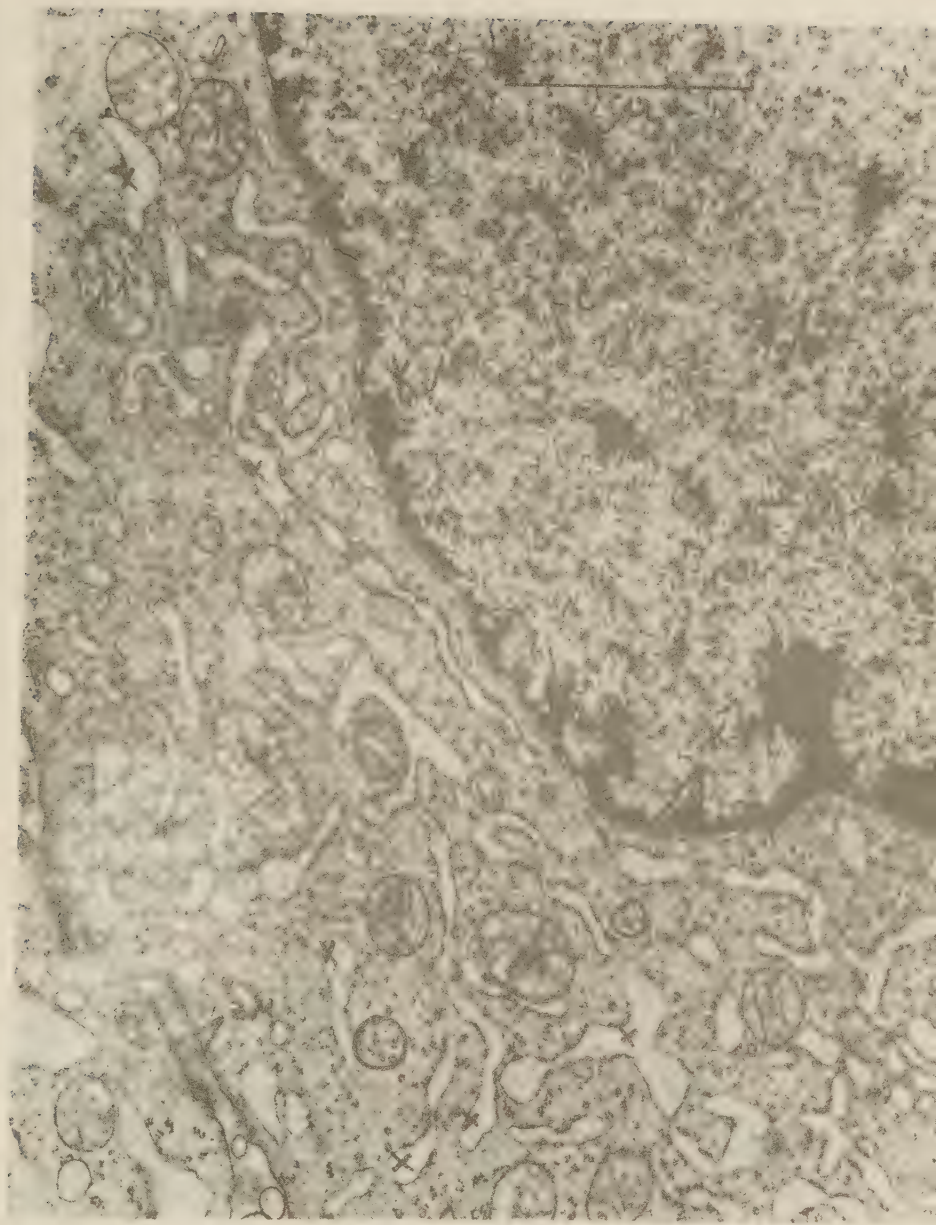


Nr. 9 Teil einer typischen Deciduazelle mit großem Kern (N), Hohlräumen des endoplasmatischen Retikulums, die teilweise mit Ribosomen besetzt sind (x), freie Ribosomen (o), Mitochondrien (M) und Filamenten (F).

ZM = Zellmembran

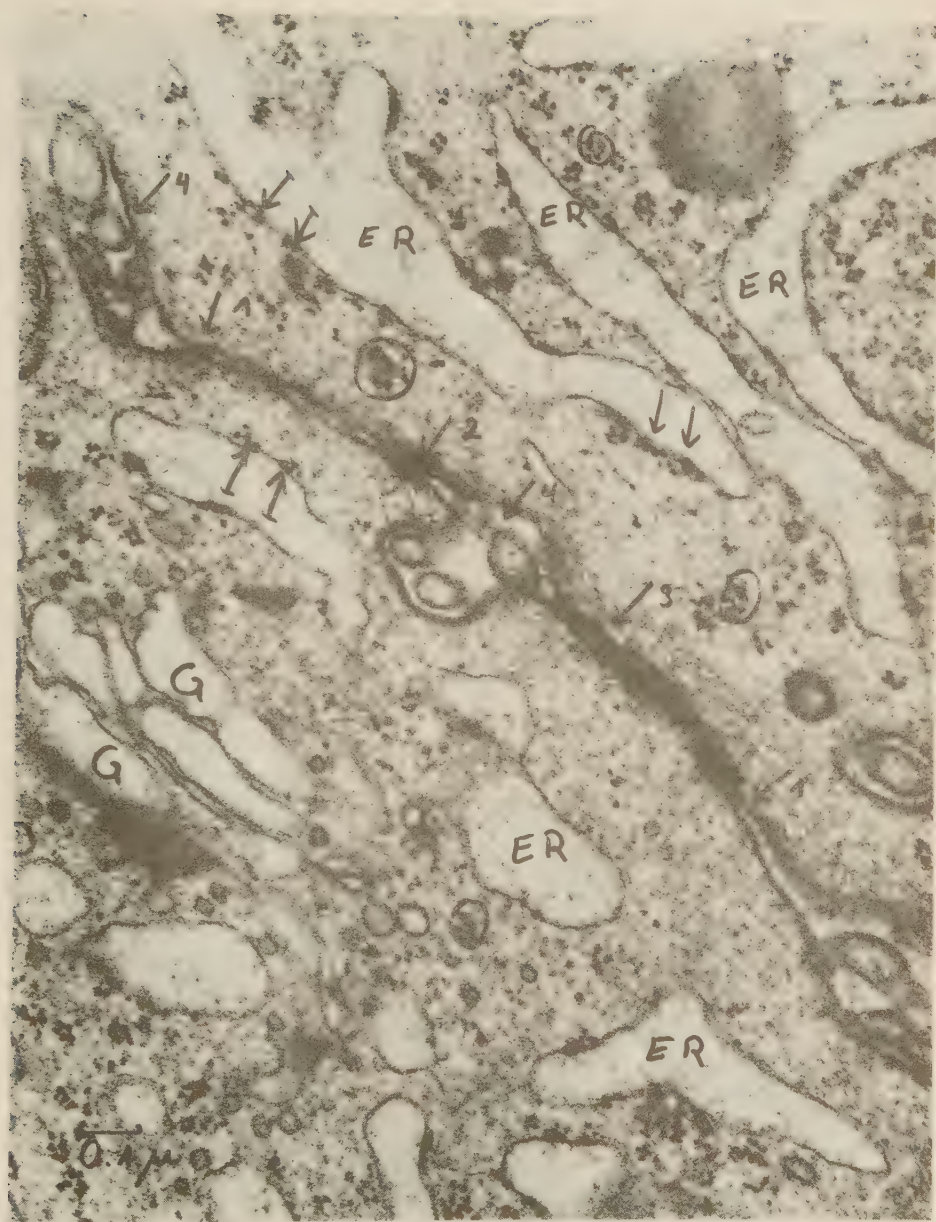
KM = doppelte Kernmembran

Vergrößerung 1 : 47 500



Nr. 10 Höhere Vergrößerung einer Kontaktstelle zwischen
zwei Deciduazellen mit zonulae adhaerentes ($\downarrow_1$),
close contacts ($\downarrow_2$), zonulae occludentes ($\downarrow_3$)
und Erweiterungen des Interzellularspaltes ($\downarrow_4$).
Im Cytoplasma Hohlräume des Golgi-Apparates (G)
und des endoplasmatischen Retikulums (ER) mit
teilweisem Ribosomenbesatz ($\downarrow$) sowie freien
Ribosomen (o).

Vergrößerung 1 : 105 000

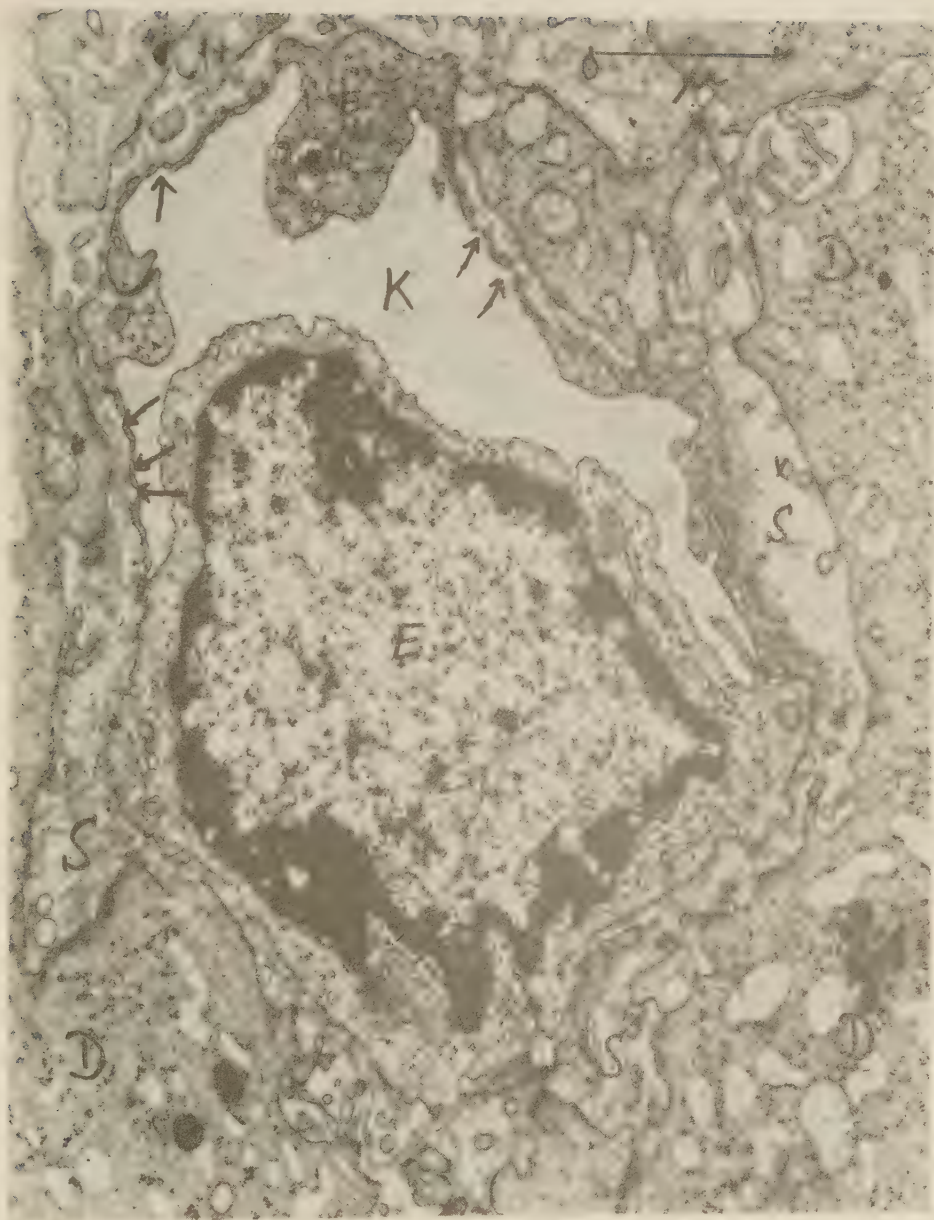


Nr. 11 Kapillare (K) mit Porenendothel (↓). Subendothelialer Spalt (S) mit feinfilamentärem Material, Zellfortsätzen (x) und einer stellenweise angedeuteten subendothelialen Basalmembran (*).

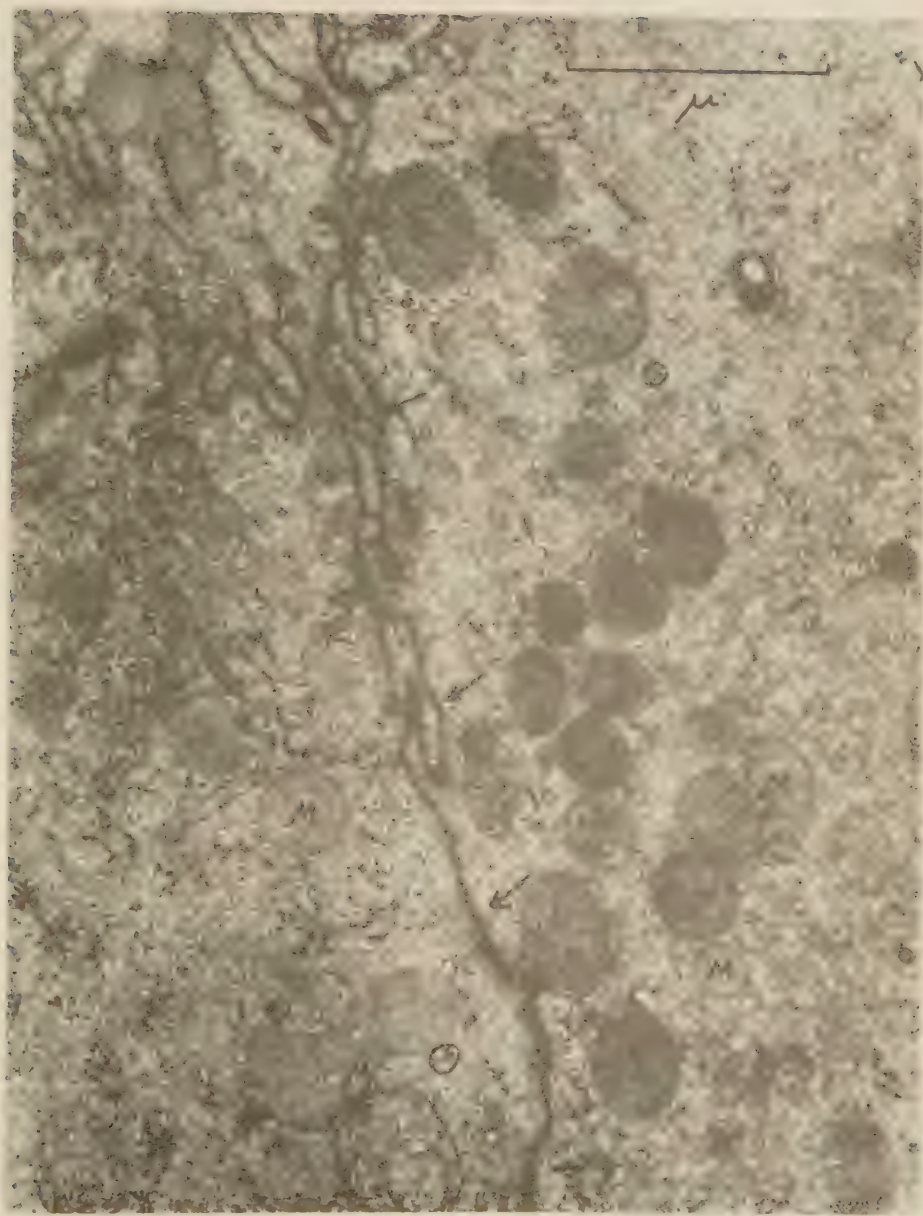
D = Deciduazelle

E = Endothelzelle

Vergrößerung 1 : 30 500



Nr. 12 Peripherie mehrerer Deciduazellen mit dichtem Zellkontakt, der aus zonulae adhaerentes, close contacts und zonulae occludentes aufgebaut ist (↓). Im Cytoplasma zahlreiche membranbegrenzte elektronendichte Granula (x), Mitochondrien (M), freie Ribosomen (o) und Hohlräume des ER (*).
Vergrößerung 1 : 49 000



Herrn Professor Dr. med. H.J. Merker
danke ich herzlich für die Überlassung des
Themas und für die freundliche Hilfe bei
der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 30. April 1944 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Wilhelm Möller und seiner Ehefrau Liselotte Möller, geb. Wolf, in Fulda geboren.

In Lauterbach besuchte ich die Grundschule und das Alexander von Humboldt Gymnasium (Naturwissenschaftlicher Zweig). Nach bestandener Reifeprüfung am 19. Februar 1964 meldete ich mich freiwillig zur Bundeswehr, aus der ich am 30. März 1966, als Leutnant der Reserve, ausschied. Zum Sommersemester 1966 immatrikulierte ich mich an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Philipps-Universität Marburg. Im Wintersemester 1966/67 wurde ich Mitglied der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin, um Zahnheilkunde zu studieren.

Die Zahnärztliche Vorprüfung bestand ich am 31. März 1969. Das Zahnmedizinische Staatsexamen legte ich am 23. Dezember 1971 mit der Note "gut" ab. Am 13. Januar 1972 erhielt ich die Approbationsurkunde.

Seit dem 16. Februar 1972 bin ich als wiss. Assistent in der Konservierenden Abteilung der Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Freien Universität Berlin beschäftigt.

